

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-526388
(P2001-526388A)

(43) 公表日 平成13年12月18日 (2001. 12. 18)

(51) Int.Cl.⁷

G 0 1 N 33/543
33/66

識別記号

5 2 1

F I

G 0 1 N 33/543
33/66

テマコード* (参考)

5 2 1 2 G 0 4 5
D

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 41 頁)

(21) 出願番号 特願2000-524660(P2000-524660)
(86) (22) 出願日 平成10年12月2日(1998. 12. 2)
(85) 翻訳文提出日 平成12年6月5日(2000. 6. 5)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 2 5 5 5 4
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 3 0 1 5 2
(87) 国際公開日 平成11年6月17日(1999. 6. 17)
(31) 優先権主張番号 0 8 / 9 8 5 , 8 4 0
(32) 優先日 平成9年12月5日(1997. 12. 5)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

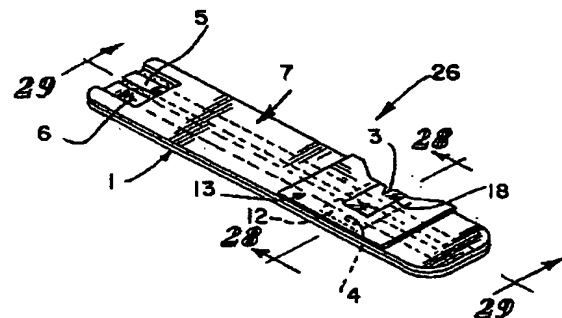
(71) 出願人 ロシュ ダイアグノスティックス コーポ
レーション
アメリカ合衆国 46250-0457 インディ
アナ州 インディアナポリス ハーグ ロ
ード 9115
(72) 発明者 クリスモア, ウィリアム, エフ.
アメリカ合衆国 46219 インディアナ州,
インディアナポリス, ノース エドモンド
ソン 831エイ
(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良型電気化学バイオセンサ検査ストリップ

(57) 【要約】

バイオセンサには第1面(22)と第2面(23)を備えた
第1絶縁基板(1)が備えられている。基板(1)はさら
に凹み(2)、切欠き(3)および空気孔(4)を備えて
いる。



Best Available Copy

【特許請求の範囲】

【請求項1】 第1および第2面と、縁部に沿った凹みと、空気孔とを備えた第1絶縁基板；

前記第1絶縁基板の第1面に固定された少なくとも2つの導電性軌道；

第1および第2面と、前記第1絶縁基板の凹みと同様の凹みと、第1および第2開口部とを備えてなり、前記第2面は、前記第1絶縁基板の前記導電性軌道と前記第1面に固定され且つ前記第2絶縁基板の凹みが前記第1絶縁基板の凹みに重なるように位置が定められ、前記第1開口部は、前記導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電氣的に接続するために露出させ、前記第2開口部は、前記導電性軌道の異なる部分と前記空気孔を露出させるものである第2絶縁基板；

前記第2開口部により露出された前記導電性軌道の少なくとも1部分を被う検査試薬；ならびに

第1および第2面と、前記第1および第2絶縁基板の凹みと同様の凹みとを備えた蓋部、を含んでなり、前記蓋部の第2面は、前記第2絶縁基板の第1面に固定され、1) 前記蓋部の第2面と前記第1絶縁基板の面が毛細管状充填室の対抗する壁部を形成し且つ2) 前記蓋部の凹みが前記第1および第2絶縁基板の凹みに重なるように配置されていることを特徴とする検査ストリップ。

【請求項2】 第1および第2面と、縁部に沿った切欠きと、空気孔とを備えた第1絶縁基板；

前記第1絶縁基板の第1面に固定された少なくとも2つの導電性軌道；

第1および第2面と第1および第2開口部を備えてなり、前記第2面は、前記導電性軌道と前記第1絶縁基板の第1面に固定され、前記第1開口部は、前記導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電氣的に接続するために露出させ、前記第2開口部は、前記導電性軌道の異なる部分と、前記第1絶縁基板の切欠きと、空気孔とを露出させるものである第2絶縁基板；

前記第2開口部により露出された前記導電性軌道の少なくとも1部分を被う検査試薬；ならびに

第1および第2面と、縁部に沿った切欠きを備えた蓋部とを含んでなり、前記

蓋部の前記第2面は、前記第2絶縁基板の第1面に固定され、1) 前記蓋部の第2面と前記第1絶縁基板の第1面は毛細管状充填室の対抗する壁部を形成し且つ2) 前記蓋部の切欠きが前記第1絶縁基板の切欠きに重なるように配置されており、

前記蓋部の切欠きと前記第1絶縁基板の切欠きにより、液体水性サンプルが前記第2絶縁基板の第2開口部の検査ストリップの縁部に接触した場合に前記毛細管状室に有意に逡巡することなく流入することを特徴とする検査ストリップ。

【請求項3】 第1および第2面と空気孔とを備えた第1絶縁基板；

前記第1絶縁基板の第1面に固定された少なくとも2つの導電性軌道；

第1および第2面と第1および第2開口部を備え、前記第2面は、前記導電性軌道と前記第1絶縁軌道の第1面に固定され、前記第1開口部は、前記導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電氣的に接続するために露出させ、前記第2開口部は、前記第1および第2導電性軌道の異なる部分と前記空気孔を露出させるものである第2絶縁基板；

前記第2開口部により露出された前記第1および第2導電性軌道の少なくとも1部分を被う検査試薬；ならびに

第1および第2面と透明または半透明窓部を備えた蓋部と、を含んでなり、前記蓋部の第2面は、前記第2絶縁基板の第1面に固定され、前記蓋部の第2面と前記第1絶縁基板の第1面が毛細管状充填室の対抗する壁部を形成するように配置されており、前記透明または半透明窓部は、前記窓部が、検査サンプルが検査ストリップに加えられる縁部からはみ出し、前記導電性軌道の1つの幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10%に重なるように寸法取りされ、配置されていることを特徴とする検査ストリップ。

【請求項4】 検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物と、を含んでなり、

試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えら得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解又は再懸濁され得るものであることを特徴とする検査ストリップ用の試薬。

【請求項5】 前記第1絶縁基板の凹みに沿った第1切欠きと、前記蓋部の凹みに沿った切欠きとを含み、前記第1および第2切欠きは互いに重なるように配置されている請求項1に記載の検査ストリップ。

【請求項6】 前記蓋部に透明または半透明窓部が備えられ、前記窓部は、前記第1絶縁基板の凹みに最も近い導電性軌道の幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10%に重なるように寸法取りされ、配置されている請求項1に記載の検査ストリップ。

【請求項7】 前記蓋部に透明または半透明窓部が備えられ、前記窓部は、前記第1絶縁基板の凹みに最も近い導電性軌道の幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10%に重なるように寸法取りされ、配置されている請求項5に記載の検査ストリップ。

【請求項8】 前記検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キログルトン～約900キログルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物と、を含み、

前記検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得るものであることを特徴とする請求項1に記載の検査ストリップ。

【請求項9】 前記検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キログルトン～約900キログルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物と、を含み、

前記検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得るものであることを特徴とする請求項5に記載の検査ストリップ。

【請求項10】 前記検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キログルトン～約900キログルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを

約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物と、を含み、

前記検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられるものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得るものであることを特徴とする請求項6に記載の検査ストリップ。

【請求項11】 前記検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キログルトン～約900キログルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物と、を含み、

前記検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられるものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得るものであることを特徴とする請求項7に記載の検査ストリップ。

【請求項12】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項1に記載の検査ストリップ。

【請求項13】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項5に記載の検査ストリップ。

【請求項14】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項6に記載の検査ストリップ。

【請求項15】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項7に記載の検査ストリップ。

【請求項16】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項8に記載の検査ストリップ。

【請求項17】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項9に記載の検査ストリップ。

【請求項18】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項10に記載の検査ストリップ。

【請求項19】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請

求項11に記載の検査ストリップ。

【請求項20】 前記検査試薬は、前記検査に適した反応成分と、平均分子量が300キロダルトンの酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物とを含む請求項7に記載の検査ストリップ。

【請求項21】 前記酸化ポリエチレンが約0.71重量%である請求項20に記載の検査ストリップ。

【請求項22】 検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量%～約17.5重量%を含み、

前記試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁することを特徴とする検査ストリップ用の試薬。

【請求項23】 前記検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量%～約17.5重量%を含み、

前記試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する請求項1に記載の検査ストリップ。

【請求項24】 前記検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量%～約17.5重量%を含み、

前記試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する請求項5に記載の検査ストリップ。

【請求項25】 前記検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量%～約17.5重量%を含み、

前記試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する請求項6に記載の検査ストリップ。

【請求項26】 前記検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量%～約17.5重量%を含み、

前記試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する請求項7に記載の検査ストリップ。

【請求項27】 前記酸化ポリエチレンの平均分子量が300キロダルトンである請求項26に記載の検査ストリップ。

【請求項28】 前記試薬中の酸化ポリエチレンの量が約6.2重量%である請求項27に記載の検査ストリップ。

【請求項29】 コロナ処理により表面の親水性を選択的に増大させる方法であって、

毎秒1センチメートル当り約20～約90ワットのワット密度でコロナアークを前記表面に印加する工程と、

コロナ処理の作用を取り消すのが望ましい領域に水の薄膜を選択的に付加する工程と、

乾燥により水を取り除く工程を含むことを特徴とする前記方法。

【請求項30】 前記水の薄膜が、約1.5ミクロン～3.0ミクロンの厚さで付加される請求項29に記載の方法。

【請求項31】 前記水が脱イオン水である請求項30に記載の方法。

【請求項32】 前記コロナアークが、表面から約0.040インチの距離で印加される請求項31に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****発明の分野**

本発明はバイオセンサと、流体中の分析物の検出または測定におけるそのバイオセンサの使用に関する。

【0002】**発明の背景**

従来技術には、流体における分析物の量を測定する電気化学バイオセンサ検査ストリップなどの検査ストリップがある。

【0003】

こうした検査ストリップは、特に、人の血液中のグルコースを測定するために使用されている。こうした検査ストリップは、血中グルコースレベルを監視するために、糖尿病患者や健康管理の専門家により使用されてきた。検査ストリップの使用時は通常は測定機器と接続される。ストリップが光度計による染料検出用に設計されている場合には、測定機器は光の反射率を測定し、ストリップが電気活性化化合物の検出用に設計されている場合には、測定機器は、電流などの電気特性を測定する。

【0004】

しかし、これまでに作られてきた検査ストリップには、使用する人に一定の問題を引き起こしている。たとえば、検査ストリップは比較的小さく、視力が低下した糖尿病患者は、血液サンプルを検査ストリップサンプル塗布領域に適切に加えるのがかなり困難である。視力が低下した人が容易に検査ストリップを投与できるように検査ストリップを作製することは有益である。

【0005】

検査ストリップが毛細管状充填装置である場合、すなわち、検査ストリップの化学反応室が毛細管内の空間である場合、検査される液体サンプルを円滑かつ十分に室に充填することに絡んだ特定の問題が発生し得る。毛細管内の空間が小さいことと検査ストリップを作るのに使用される材料の組成のせいで、検査サンプルを毛細管状反応室に挿入するのが難しい。さらに、毛細管状反応室に導入され

るサンプルも不十分なので、不正確な検査結果となる。こうした問題を最小レベルまで抑えられれば極めて有益になるであろう。

【0006】

最後に、検査ストリップ、中でも血中グルコースの測定用に糖尿病患者が使用するものは大量生産されている。こうした検査ストリップを製造するのに使用される機械的な穴開けなどの処理により検査領域の表面で乾燥された検査試薬がひび割れたり壊れたりするので、試薬のロスが生じたりストリップ内の試薬の位置が不適切なものになったりする。機械による穴開けなどの処理工程に耐えることができる検査試薬を作り出すのも有益であろう。

【0007】

本発明の電気化学バイオセンサ検査ストリップは、従来技術の検査ストリップに見いだされた上記の問題への解法を提供するものである。

【0008】

発明の概要

本発明は、4つの新規で極めて有益な特色を備えた改良型電気化学バイオセンサ検査ストリップである。

【0009】

第1の新しい特色は、視力の低下した人のため又は照明が全くないか不十分な条件で使用するための、サンプル供給口を容易に識別できるように検査ストリップの1つの縁端部に沿って形成された凹みである。

【0010】

検査ストリップは毛細管状検査室を備え、検査室の蓋部にはバイオセンサ検査ストリップの第2の新しい特色が含まれている。第2の新しい特色とは、透明または半透明窓部である。この窓部は、「ここまで充填(fill to here)」ラインとして機能するので、検査を実行するのに十分な検査サンプル(血液などの液体サンプル)が検査室に加えられたときを確認できる。この窓部は、検査を正確に実行するのに必要な最小のサンプル量または投入量を画定するので、検査ストリップへの投入量が足りないことにより誤った検査結果が得られる危険を低下させる目に見えるフェイルセーフとして機能する。

【0011】

窓部の長さとは幅は毛細管状検査室のそれらより短い。窓部は、作用電極の幅全体と重なり、バイオセンサ検査ストリップの対電極または参照電極の幅の少なくとも約10%と重なるように寸法取りされ、配置されている。窓部を囲む蓋部の領域は、ストリップへの投入が十分かどうかの識別を容易にするために、窓部を通して観察されるサンプルと窓部を囲む蓋部領域の間に良好な色対比が生じるように着色されている。

【0012】

検査ストリップの第3の新しい特色は、サンプル供給口に配置された、1つの切欠きまたは複数の切欠きが含まれていることである。切欠きは第1絶縁基板とストリップの蓋部の両方に形成される。これらの切欠きは、検査ストリップで互いに重なりあうように寸法取りされ、配置されている。こうした切欠きは「投入逡巡 (dose hesitation)」とよばれる現象を低下させる。サンプルを切欠きのないストリップのサンプル供給口に加えると、サンプルの毛細管状検査室への導入は逡巡される。この「投入逡巡」により検査時間が長くなる。検査ストリップに切欠きが形成されると、投入逡巡が低減される。さらに、第1絶縁基板と蓋部に切欠きを形成すると、多様な角度から検査サンプルがサンプル供給口に近づくことができる。検査サンプルへの接近角度は、切欠きが蓋部だけにしかない場合には、より制限されるであろう。

【0013】

最後に、検査ストリップの第4の新しい特色は、平均分子量が約100キロダルトンから約900キロダルトンの酸化ポリエチレンを約0.2% (重量対重量) から約2% (重量対重量) の濃度で含んだ試薬である。これにより乾燥した試薬は親水性が高くなり、より頑強になる。酸化ポリエチレンを含有させると、検査試薬は、ストリップ組立中の機械による穴開けおよび検査ストリップのユーザによる機械操作に対する耐性がより高くなり得る。さらに、乾燥した試薬は、約1.75% (重量: 重量) から約17.5% (重量: 重量) の酸化ポリエチレンを含んでいると、水性の検査サンプルがストリップの検査室に加えられた場合に、容易に再溶解または再懸濁し得る。

【0014】

発明の説明

本発明のバイオセンサの好適実施形態の構成要素が図1、2、4および5に示してある。バイオセンサには、第1面22と第2面23を備えた第1絶縁基板1が含まれる。絶縁基板1は任意の有用な絶縁材料から形成可能である。典型的には、ビニルポリマー、ポリイミド、ポリエステル、スチレン系などのプラスチックによって望ましい電気および構造上の特性がもたらされる。第1絶縁基板1にはさらに凹み2、切欠き3、および空気孔4が形成されている。図1に示すバイオセンサはロール材から大量生産することを目的とするので、ロール加工に対して十分に順応性があると共に完成したバイオセンサに有益な剛性を付与するのに十分な硬度がある材料を選択する必要性があり、特に好ましい第1絶縁基板1は、7ミリ(mil)の厚さのMELINEX 329プラスチックである。これは、ICI Films社(3411 Silverside Road, PO Box 15391, Wilmington, Delaware 19850)から販売されているポリエステルである。

【0015】

図1に示すように、導電性軌道5と6は第1絶縁基板1の第1面22上に敷設されている。軌道5は作用電極で、パラジウム、白金、金、炭素、チタンなどの導電材料から形成され得る。軌道6は、対電極で、パラジウム、白金、金、銀、銀含有合金、ニッケルクロム合金、炭素、チタン、銅などの導電性材料から形成され得る。貴金属が好ましい。というのは、貴金属は均一性が高く、再生可能な電極表面を提供するからである。パラジウムが特に好ましい。というのは、パラジウムはより酸化し難い貴金属の1つであり、貴金属の中では比較的安価なためである。

【0016】

検査ストリップの取扱い中や製造中に電極材料が破損する可能性を低減するために、導電性軌道5と6は、ポリイミドやポリエステルなどの絶縁裏材に付着させるのが好ましい。こうした導電性軌道の例として、UPILEXポリイミド裏材上に付着した平方当り5オーム未満の表面抵抗率をもつパラジウムコーティングが挙げられる。UPILEXポリイミドは、カリフォルニア州Canoga Parkの、Courtaids-And

us Performance Filmsから市販されている。

【0017】

導電性軌道5と6はバイオセンサ検査ストリップの電極を表す。これらの電極は、一方の電極の電気化学事象が他の電極の電気化学事象に干渉しないように十分に離しておかなければならない。電極5と6の間の好ましい距離は約1.2ミリメートル (mm) である。

【0018】

図1に示す検査ストリップでは、導電性軌道5は作用電極であり、導電性軌道6は対電極または参照電極である。軌道6は、銀／塩化銀などの典型的な参照電極材料から形成されていれば、参照電極となる。好適実施形態では、軌道5はパラジウムから形成される作用電極であり、軌道6も、パラジウムからも形成される対電極であり、作用電極と実質的に同じサイズである。

【0019】

3つの電極構成も可能である。この場合には、ストリップは、導電性軌道6と空気孔4の間に追加の導電性軌道を含む。3つの電極構成では、導電性軌道5が作用電極であり、軌道6が対電極であり、軌道6と空気孔4の間の第3の電極が参照電極である。

【0020】

導電性軌道5と6には、第2の絶縁基板7が重ねられている。第2の絶縁基板7は、第1絶縁基板1と同様の材料、または好ましくは同一の材料で形成される。基板7に第1面8と第2面9を備えている。第2面9は、ホットメルトにかわなどの接着剤で基板1の表面ならびに導電性軌道5および6に固定されている。こうしたにかわの一例として、Huls America, Inc., 220 Davidson Street, PO Box 6821, Somerset, NJ 08873から市販されているDYNAPOL S-1358にかわが挙げられる。基板7には、第1開口部10と第2開口部11も形成されている。第1開口部10は、計測機器と電気接続するために導電性軌道5と6の一部を露出させるものである。この計測機器は、検査サンプルが検査ストリップの試薬と混合された後に検査サンプルの電気特性を測定するものである。第2開口部11は、導電性軌道5と6の別の部分を露出させるものであり、軌道5と6のその露出面に検査試薬12が加えられる

。(図1では、導電性軌道5と6の幅全体が開口部11により露出されている。しかし、導電性軌道6の幅の一部だけを露出させることもできる。この軌道6は、その幅の少なくとも約10%が開口部11により露出されている限り、対電極または基準電極である。)さらに、第2絶縁基板7には、図1に示すように凹み2と重なる凹み19が備えられている。

【0021】

検査試薬12は、検査ストリップにより実施される検査に固有の試薬である。試薬12は、第2開口部11により画定された領域内の導電性軌道5と6の露出表面全体に加えることができる。この領域においては試薬12の他の添加方法も可能である。たとえば、ストリップの上記領域内の導電性軌道6が銀/塩化銀などの参照電極で構成されている場合、検査試薬12は、この領域の作用電極5の露出領域を被うためだけに必要であり得る。さらに、電極の明確に画定され再生可能な領域が試薬で被われているかぎり、電極の露出領域全体が検査試薬で被われる必要はない。

【0022】

第1面8の一部と第2開口部11には蓋部13が重ねられている。蓋部13には凹み14と切欠き15が形成されている。凹み14と切欠き15は、凹み2および19と、切欠き3とに直接重なるように形成され配置されている。蓋部13は、約2ミリ～約6ミルの厚さの透明または半透明のポリエステル箔などのプラスチック材料から形成され得る。蓋部13には第1面16と第2面17がある。蓋部13の第2面17は、3M 9458 アクリルなどの適切な接着剤により第2絶縁基板7の第1面8に固定されている。このアクリルは、3M Identification and Converter Systems Division, 3M Center, Building 220-7W-03, St. Paul, MN 55144から市販されている。

【0023】

蓋部13はさらに透明または半透明窓部18を備えているのが好ましい。窓部18は、蓋部13が第2絶縁基板7に固定された場合に、窓部が導電性軌道5の幅全体および導電性軌道6の幅の少なくとも約10パーセントに重なるように寸法取りされ、配置される。

【0024】

蓋部13の第2面17、開口部11の縁部、絶縁基板1の第1面22（および基板1の第1面22に固定された導電性軌道5と6）により毛細管状検査室が画定される。この毛細管状室の長さとは幅は開口部11の長さとは幅により画定され、室の高さは第2絶縁基板7の厚さにより画定される。

【0025】

好ましい検査ストリップは、図3a~3iに図示されたプロセスに示されているようにして製造し得る。絶縁基板材料21（MELINEX 329、厚さ7ミリ、ICIより販売）のシートの片側にホットメルト接着剤（DYNAPOL S-1358、Hulsから販売）を塗布する（図3a）。シート21を線24に沿って切断し、それによって第1面22上に接着剤が塗布された第1絶縁基板1と、第2面9上に接着剤が塗布された第2絶縁基板7を形成する（図3bと3c）。第1開口部10と第2開口部11を打抜きにより基板7に形成する（図3d）。次に、Upilex裏材（Courtaulds-Andus Performance Filmsから市販）上にパラジウムを付着したものから形成された導電性軌道5と6を約1.5ミリメートルに予め切断したリールからほどいて、Upilex裏材が基板1の面22に隣接するように面22上に敷設する。基板7の面9は基板1の面22と導電性基板5および6に隣接して設置され、それによって図3eに示されているサンドイッチ構造が形成される。このサンドイッチ構造はヒートシールされる。

【0026】

次いで、検査試薬12を開口部11に供給し、乾燥する（図3f）。試薬12が乾燥した後、空気孔4を打抜きにより形成する（図3g）。次に、親水性コーティング25と窓部18を含む蓋部13を、窓部18が導電性軌道5の幅全体に重なりとともに導電性軌道6の幅の約半分に重なるように開口部11上に設置する。蓋部13を剥離ライナーから剥離し、図3hに示すように面8に接着剤により固定する。

【0027】

最後に、個々の検査ストリップを、図3iに示したように打抜きにより打抜く。打抜きにより、切欠き15付きでまたは切欠き15なしで検査ストリップを打ち抜き得る。切欠き15を含む場合には、頂点の好ましい角度は105度である。約45度~約105度といった他の角度も切欠き15では可能である。さらに、切欠き15は1個の切欠きでも複数個の切欠きでもよい。

【0028】

上記のように、検査試薬12は、検査ストリップの切抜き部分11により画定された領域に投入される。上記の製造方法では、検査試薬12を添加する前に開口部11にコロナ処理を実行するのが好ましい。コロナ処理を実行すると、面22と、開口部11により露出された導電性軌道5と6の一部の表面エネルギーを増加させ、試薬12の均一な分散を促進し、開口部11により露出された導電性軌道5と6の一部を事前に清浄にすることができる。導電性軌道5と6を事前に清浄にすることにより、検査ストリップの性能が有意に向上することが判明している。コロナ処理は、毎秒1センチメートル当たり約20～約90ワットのワット密度でアーク間隔約1ミリメートル（0.040インチ）にて実施可能である。

【0029】

好ましい方法では、コロナ処理は、上記のワット密度で図3eに示した表面が被われたブランケット形態で実行される。この処理は、試薬12の供給の5分以内に行うのが最も効果的であり、典型的には、試薬12の供給の45秒以内に行われる。

【0030】

試薬12を開口部11に完全に合着させ、かつ面22ならびに開口部11により露出された導電性軌道5および6の一部よりも面8に対する親和性が大きくなるようにするために、面8上におけるコロナ処理の効果を低下させることは都合がよい。コロナ消散 (dissipation) プロセスは、ブランケットコロナ処理プロセスの効果を選択的に低下させるものであり、開口部11の外側のウェブ（加工される検査ストリップのシート）の領域での処理の効果を低下させるために組み込まれる。このコロナ消散プロセスは、水が面8には接触するが開口部10と11には接触しなくなるように脱イオン水の薄膜を付加する工程から構成される。水の薄膜の付加は、灯心パッド (wick pad)、フレキソ印刷、または他の市販されたコーティングの塗布方法により実施され得る。この薄膜の厚さは約1.5ミクロン～約3.0ミクロン（1平方メートル当たり水9.1グラム）であるのが好ましい。次いで、水の薄膜を、試薬12を加える直前に強制対流または赤外線方法により表面から乾燥除去する。この処理の正味の効果は、表面8の表面エネルギーが試薬12の供給前に62

ダイン未満まで効率的に低下する一方、開口部11内の領域の表面はそのコロナ処理後の表面エネルギーに維持されるということである。

【0031】

好適実施形態では、検査試薬12は、人の血液サンプル中のグルコースを測定するために処方される。酵素キノタンパク質（ピロローキノリンキノン (PQQ) -含有) グルコースデヒドロゲナーゼおよび酸化還元媒介物質フェリシアニドを利用して好ましいグルコース試薬を1リットル調製するプロトコルを以下に示す。（キノタンパク質デヒドロゲナーゼは酵素コミッション (commision) 番号1. 1. 99. 17である。）

【0032】

工程1：NATROSOLの脱イオン水溶液を調製する。これは、確実に30分以上の間1分当たり250回転以上の速度で掻き混ぜながら、NATROSOL-250M（微晶性ヒドロキシエチルセルロース、Aqualonから市販）0.45グラム（g）を脱イオン水414g加えることにより行われる。この混合は、3または4本の刃をもつタービン型プロペラを用いてオーバーヘッド回転インペラにより最も適切に実施される。プロペラサイズと配置の選択は主に使用される混合容器の半径に基づく。選択されたプロペラの半径は典型的には混合容器の半径の75%以上である。

【0033】

工程2：工程1で得た溶液に対して、AVICEL RC-591F（微晶性セルロース、FMC社から市販）の5.6gを、60分以上の間570rpm以上の速度で混ぜながらこのAVICELを溶液に徐々に加えることで分散させる。

【0034】

工程3：工程2で得た混合物に、45分以上の間690rpm以上の速度で混ぜ合わせながら、酸化ポリエチレン（300キロダルトン平均分子量）8.4gを徐々に添加する。

【0035】

工程4：緩衝溶液はリン酸二水素カリウム（無水）12.1gとリン酸水素二カリウム21.3gを脱イオン水450gに添加することで調製される。

【0036】

工程5：緩衝溶液のアリコート50gを工程4の調製物から取り出す。この50gのアリコートに、コエンザイムPQQ（Flukaで市販）12.5mgを加える。この溶液を、コエンザイムが完全に溶解するまで掻き混ぜる。（酵素の調製には磁気攪拌棒と磁気攪拌板が適している。）

【0037】

工程6：工程5で得た溶液に、キノタンパク質グルコースデヒドロゲナーゼのアポ酵素121万単位を、泡がたつのを防ぐために低速度で（磁気攪拌板で400rpm未満）攪拌しながら徐々に加える。その結果生成された溶液を、2時間以上の間混合して、酵素およびコエンザイムの会合を安定化し、それによってキノタンパク質グルコースデヒドロゲナーゼの溶液を得る。

【0038】

工程7：工程4で得た緩衝溶液に、フェリシアン化カリウム59.1gを加える。次いで、コハク酸ナトリウム6.2gを加える。溶質がすべて溶解するまで得られた溶液を混合する。溶解の後で、溶液のpHを評価する。pHは約6.76プラス／マイナス0.05である必要がある。

【0039】

工程8：190rpm以上の速度で混合しながら工程7で得た溶液を工程3で得た混合物に徐々に混合する。

【0040】

工程9：工程8で得た混合物に、10分以上、190rpm以下の速度で攪拌しながら、トレハロース20gを加える。

【0041】

工程10：190rpm以上の速度で攪拌しながら、Boehringer Mannheim Biochemicalsから市販のTRITON X-100の表面活性剤0.35gを工程9で得た混合物に加える。この混合では、5分以上の間、攪拌を続ける必要がある。

【0042】

工程11：工程6で得た酵素溶液を工程10で得た混合物に加えて、いまや完全な試薬を、30分以上の間、190rpm以上の速度で攪拌する。

【0043】

工程12: 試薬は、製造機器により必要とされるように、100マイクロふるいバッグまたはポンピング系に統合された100マイクロフィルタを通過させることでろ過可能である。

【0044】

上記のキノタンパク質グルコースデヒドロゲナーゼのアポ酵素は、ドイツのBoehringer Mannheim GmbH (Boehringer Mannheim GmbH識別番号1464221) から得られる。また、このアポ酵素は、DuineらによるFEBS Letters, vol. 108, no. 2, pps. 443-46の以下のプロトコルによりアシネトバクター カルコアセチカス (Acinetobacter Calcoaceticus) から得られ得る。

【0045】

アシネトバクター カルコアセチカスを、0.02モル (M) コハク酸ナトリウムまたは0.10モルのエタノールを補給したミネラル塩培地上で通気を良好にして22℃にて増殖させる。対数期の終わりに細胞を採取し、~4g/lの収率で細胞が得られ得る。

【0046】

冷凍細胞 (10g) を解凍し、36ミリモル (mM) Tris/39mMグリシン緩衝液の15ミリリットル (ml) と混合する。リゾチーム6ミリグラム (mg) を加えた後で、懸濁液を、15分間、室温で攪拌して、10分間、48000Xgで遠心分離器にかける。上澄み液を取り除いて、1%TRITON X-100界面活性剤を含む36mM Tris/30mMグリシン緩衝液を用いてペレットを2度抽出する。遠心分離工程の上澄みを一つにまとめて、即座に使用する。

【0047】

無細胞抽出物を、1%TRITON X-100の界面活性剤を含む36mM Tris/39mMグリシン緩衝液で平衡化したDEAE-Sephacelカラム (13 x 2.2 cm) に加え、このカラムを同じ緩衝液で洗浄する。酵素はカラム材料には接着せず、結合した活性画分をpH6.0まで2M酢酸で滴定する。この溶液を、5mMリン酸水素二カリウム (pH6.0) で平衡化したCM-Sepharose CL-6B (5 x 1 cm) のカラムに即座に加える。TRITON X-100界面活性剤が溶出液になくなるまで同じ緩衝液でカラムを洗浄した後で、酵素を0.1Mリン酸水素二カリウム (pH7.0) で溶出させる。

【0048】

次いで、酵素を、72時間の間、4℃で、3M臭化カリウムを含む0.1M酢酸ナトリウム (pH4.5) に対して透析する。次いで、酵素を、12時間の間、0.02Mリン酸水素二カリウム (pH7.0) に対して透析し、最終的に、アポ酵素が得られる。

【0049】

好適な検査ストリップにおいて、開口部11は約3.2ミリ×約6.7ミリメートルである。グルコース検査ストリップの好適実施形態では、上記のプロトコルにより作られた検査試薬4.5マイクロリットルが開口部11に加えられる（図3fを参照）。この試薬量は開口部11中の導電性軌道5と6の露出面を実質的に被う。次いで、検査試薬12は約1～2分間、約70℃で乾燥される。

【0050】

その結果生成される、好ましい、乾燥グルコース試薬薄膜には、試薬1グラム当たり約2000ないし約9000単位の酵素活性が含まれている。好ましい試薬には、試薬1グラム当りに以下の追加成分が含まれる。

62.2ミリグラム (mg) の酸化ポリエチレン

3.3mg のNATROSOL 250M

41.5mgのAVICEL RC-591F

89.4mg のリン酸二水素二カリウム

157.9mg のリン酸水素二カリウム

437.3mg のフェリシアン化カリウム

46.0mg のコハク酸ナトリウム

148.0mg のトレハロース

2.6mg のTRITON X-100界面活性剤

【0051】

重要なことは、上記で参照された湿潤試薬において平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%、好ましくは、300キロダルトンの平均分子量の酸化ポリエチレンを約0.71重量%含んでいれば、乾燥した場合に、機械的穴開けなどのストリップ加工プロセスに耐えられるほど頑強であり、検査ストリップユーザにより機械による操作に耐えら

れるほど頑強であり、人の血液などの水性サンプルを加えたときに再溶解または再懸濁する検査試薬が形成される。乾燥後、酸化ポリエチレンのパーセンテージは約1.75%（重量対重量）から17.5%（重量対重量）の範囲である。好適な乾燥試薬では、酸化ポリエチレンのパーセンテージは約6.2%（重量対重量）である。

【0052】

好ましい乾燥グルコース試薬薄膜の厚さは、検査による化学現象の固有の特性と組み合わせさせて、ヘマトクリットのバラツキからの干渉に対する検査の感度が緩和されるような厚さである。本発明の好適実施形態では、薄膜の厚さ（湿潤試薬分散容量対開口部11により露出された表面積の比率により測定される）は、試薬4.5マイクロリットルが約22.5平方ミリメートル（開口部11の好適領域）の領域に分散されるような厚さである。上記の厚さの薄膜に、平均分子量が約100キロダルトンから約900キロダルトンの酸化ポリエチレンが含まれていると、人の血液サンプルからグルコースを測定する際のヘマトクリットのバラツキに対する感度の低下したセンサが得られる。

【0053】

検査試薬12を開口部11で乾燥させた後、蓋部13を開口部11上に置いて、上記のように面8に接着固定する。蓋部13自体は以下に記載の処理手順による別個の処理で作られる。

【0054】

蓋部13は、5ミリの厚さのMELINEX 561ポリエステル薄膜から作られるのが好ましい。窓部18が透明または半透明に維持されるように実質的に不透明なインクがパターン27の第1面16上に印刷される。窓部は、蓋部が面8に固定されるときに、図3hに示すように該窓部が開口部11の位置と合うように配置され、寸法取りされる。

【0055】

第2面17には、蓋部が最終的に面8に固定され得るように接着剤系が積層される。この接着剤系は、便宜上、多くの市販のアクリル系接着剤であり得るが、3M社製のからの部品番号9458が好ましい。

【0056】

さらに、面8上に蓋部を設置する前に、約0.001ないし約0.004インチの厚さのコーティングされた透明または半透明プラスチック片、好ましくはMelinex Sプラスチックなどのポリエチレンテレフタレート（PET）が、第2面17上の接着剤系に対抗して設置され、窓部18と位置合わせされており、これは窓部18からはみ出している。このコーティングされたプラスチックは親水性コーティング25である。コーティング25を、親水性を毛細管状検査室の内表面に付与するように特に選択すると、血液などの水性サンプルの検査室への流入が促進される。コーティング25は、親水性表面を付与するように設計された多数の利用可能なコーティングから選択可能であるが、Adhesives Research, Inc. から市販されている製品番号ARCARE8586が好ましい。また、コーティング25は蓋部の接着剤が試薬12に直接接触しないように作用する。

【0057】

最後に、蓋部13が面8上に設置される（図3hを参照）。蓋部13上の印刷インクの欠如によって画定された透明または半透明窓部18を、図3hに示されているように、開口部11と位置合わせしなければならないのが本段階である。透明または半透明窓部18の寸法は、その下にある毛細管状流路の幅のかなりの部分（約75%以上）が窓部18から見えるように選択すべきである。窓部18の垂直方向の寸法は作用電極5の幅全体を露出させる。したがって、血液などのサンプルをサンプル供給口20を通して毛細管状検査室に導入した場合、適正な視力をもつユーザは窓部がサンプルで完全に満たされているかどうかを判定できる。先に述べたように窓部を選択することで、検査サンプルがストリップに十分に添加されたことを検査ストリップのユーザにフィードバックすることができる。窓部が満たされていることを目視で確認することにより、作用電極の十分な領域がサンプルで被われており、対電極または参照電極6の十分な部分も被われているという確信が得られる。この検査サンプルによる電極の被覆率は、毛細管状充填電気化学バイオセンサでの正確な検査の達成に重要である。検査ストリップに十分な添加が行われていることの目視での確認は、検査ストリップへの添加が不十分であることが検出されないことによる誤った検査結果に対するセーフガードとなる。

【0058】

完成した検査ストリップ26は、検査サンプルをサンプル供給口20に添加した後の検査サンプルの電気特性を測定することが可能な測定機器に接続して使用される（図2を参照）。測定される電気特性は、たとえば、電流、電位、電荷またはインピーダンスであり得る。分析検査を実行するために電位の変化を測定する例は米国特許第5413690号に例示されている。本特許の開示は参考のために本明細書に統合される。

【0059】

分析検査を実行するために電流を測定する例は米国特許第5288636号と第5508171号に例示されており、その開示は参考のために本明細書に統合される。

【0060】

好適実施形態では、検査ストリップ26が測定機器に接続されている。測定機器には電源（バッテリー）が備えられている。こうした測定機器とバイオセンサシステムの改良は米国特許第4999632号、第5243516号、第5366609号、第5352351号、第5405511号および第5438271号に見いだされる。これらの開示は本明細書に参考のため統合される。

【0061】

多くの分析物含有流体が本発明の電気化学検査ストリップにより分析可能である。たとえば、全血、血清、尿、脳脊髄液などの人の体液中の分析物が測定可能である。さらに、環境汚染物を含有する可能性のある発酵産物や環境物質中の分析物を測定できる。

【0062】

軌道5と6が実質的に同じサイズのパラジウムであり、グルコース試薬が上記の特定の試薬である上記の好ましい検査ストリップを用いて人の血液サンプル中のグルコースの濃度を判定するために、血液のサンプルをサンプル供給口20に加える。サンプルは毛管現象により検査室に引き込まれる。検査室内に入ると、血液サンプルは検査試薬12と混合されるであろう。所望の時間、たとえば30秒間培養した後、軌道5と6の間に配置された計測機器の電源により電位差がかけられる。好適実施形態では、加えられた電位差は300ミリボルトである。300ミリボルトの

電位差がかけられた後で0.5秒から約30秒の間の任意の時点で電流が測定される。測定電流は血液サンプル中のグルコースの濃度と相関し得る。

【0063】

流体サンプルに含まれる分析物のアッセイ中に測定された電流は、電流測定器によるアルゴリズムの適用によりサンプル中の分析物の濃度に相関し得る。そのアルゴリズムは、以下の例に示すように単純なものであり得る。

$$[\text{分析物}] = Ci_{7.5} + d$$

(ただし[分析物]はサンプル中の分析物の濃度を表し(図6を参照)、 $i_{7.5}$ は、電極間に電位差を加えた7.5秒後に測定された電流(マイクロアンペア)であり、 C は直線30の勾配であり(図6)、 d は軸切片である(図6)。)

【0064】

既知濃度の分析物で測定を行うことにより、較正曲線30(図6)が構成可能である。この較正值は測定機器の読出し専用メモリ(ROM)キーに記憶され、検査ストリップの特定のロットに適用可能になる。図6の直線31と32は、検査ストリップの2つのその他の異なるロット用の他の仮説上の較正曲線を表す。これらのバイオセンサのロットについての較正は、上記のアルゴリズムにおける C と d に対してわずかに異なる値を生ずる。

【0065】

人の全血のサンプルからグルコースを分析する好適な方法では、電位差を電極間にかけた後3秒から9秒の間に0.5秒間隔で電流が測定される。これらの電流測定値は血液サンプル中のグルコースの濃度に相関している。

【0066】

血液サンプルからグルコースを測定する本例では、(上記のような)1回の固定時間ではなく、種々の時間(電位差の印加後3秒から9秒の間)に電流が測定され、その結果得られるアルゴリズムは一層複雑になり、以下に示す方程式により表せる。

$$[\text{グルコース}] = C_1 i_1 + C_2 i_2 + C_3 i_3 + \dots C_n i_n + d$$

(ただし、 i_1 は第1の測定時間(300ミリボルトの電位差の印加の3秒後)に測定された電流であり、 i_2 は第2の測定時間(300ミリボルトの電位差の印加の3.5秒

後)に測定された電流であり、 i_3 は第3の測定時間(300ミリボルトの電位差の印加の4秒後)に測定された電流で、 i_n は第 n 番目の測定時間(本例では、第13測定時間、または300ミリボルトの電位差の印加の9秒後)に測定された電流であり、 C_1 、 C_2 、 C_3 および C_n は、主成分分析(Principle Components Analysis)や部分最小二乗法などの多変量回帰解析技術から誘導される係数であり、 d は回帰切片(グルコース濃度単位)である。)

【0067】

一方、測定されるサンプルにおけるグルコースの濃度は、ある時間間隔(たとえば、300ミリボルト電位差の印加後3秒から9秒)にわたって電流 i 対測定時間をプロットすることで作成された曲線を積分することにより判定可能であり、それによって測定時間中に移動した総電荷が得られる。移動した総電荷は測定されるサンプル中のグルコースの濃度に正比例している。

【0068】

さらに、グルコース濃度の測定値は、実際の測定時での環境温度と較正が実行された時点での環境温度の間の差に対して補正され得る。たとえば、グルコース測定の較正曲線が23℃の環境温度で構成された場合には、グルコース測定値は以下の方程式により補正される。

【0069】

$$[\text{グルコース}]_{\text{corrected}} = [\text{グルコース}]_{\text{measured}} \times (1 - K(T - 23^\circ\text{C}))$$

(ただし、 T はサンプル測定時の環境温度(℃)であり、 K は以下の回帰方程式:

$$Y = K(T - 23)$$

(ただし、

【数1】

$$Y = \frac{[\text{グルコース}]_{\text{measured at } 23^\circ\text{C}} - [\text{グルコース}]_{\text{measured at } T^\circ\text{C}}}{[\text{グルコース}]_{\text{measured at } T^\circ\text{C}}}$$

である。)から導かれた定数である。)

【0070】

kの値を計算するために、多数の多種多様なグルコース濃度それぞれが、様々な温度Tおよび23℃（基準ケース）で測定機器により測定される。次に、T-23上のYの線形回帰が実行される。Kの値はこの回帰の勾配である。

【0071】

本発明の様々な特色は他の電気化学検査ストリップに組み込み可能である。これらの電気化学ストリップは、たとえば、米国特許第5120420号、5141868号、5437999号、5192415号、5264103号、および5575895号に開示されているものである。これらの開示は参考のため本明細書に統合される。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明の好適実施形態の分解図である。

【図2】

図2は、完全に組み立てられた好適検査ストリップを示す。

【図3】

図3a～3iは、本発明による検査ストリップの好適製造方法を示す。

【図4】

図4は、図2の検査ストリップの線28-28を通る横断面図である。

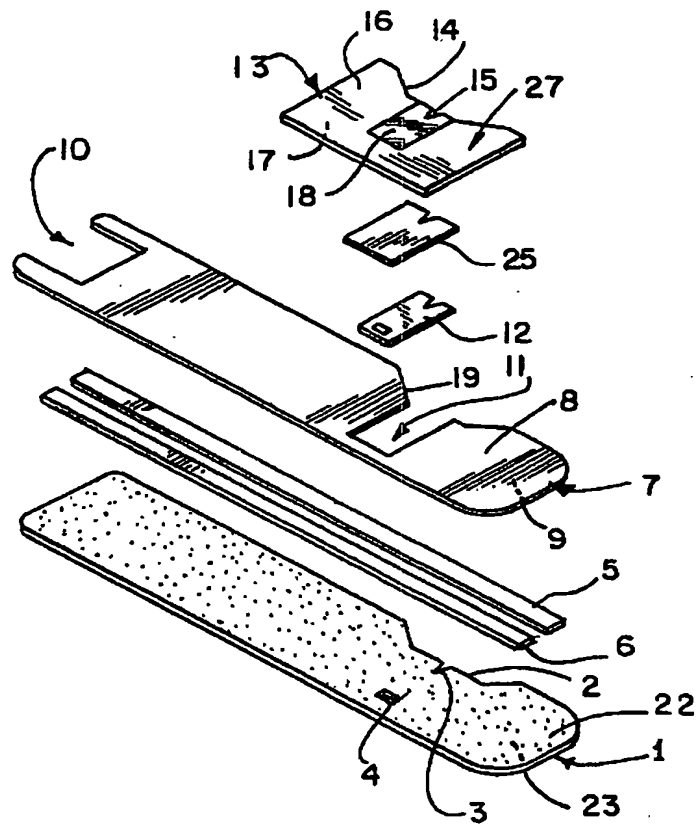
【図5】

図5は、図2の検査ストリップの線29-29を通る横断面図である。

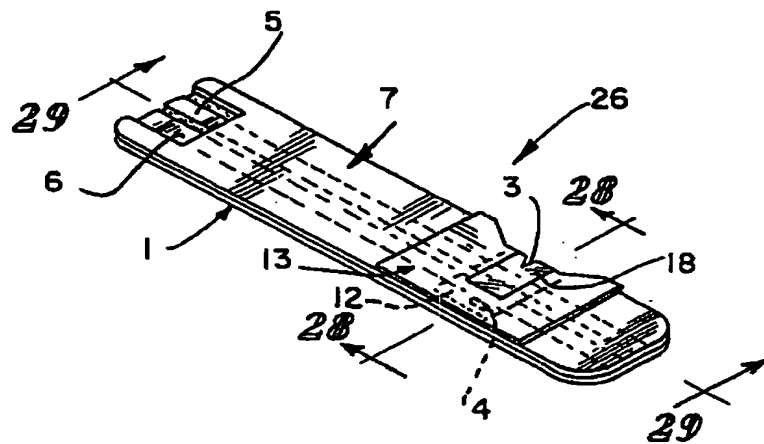
【図6】

図6は、検査ストリップの様々なロットの仮定上の較正曲線を示す。

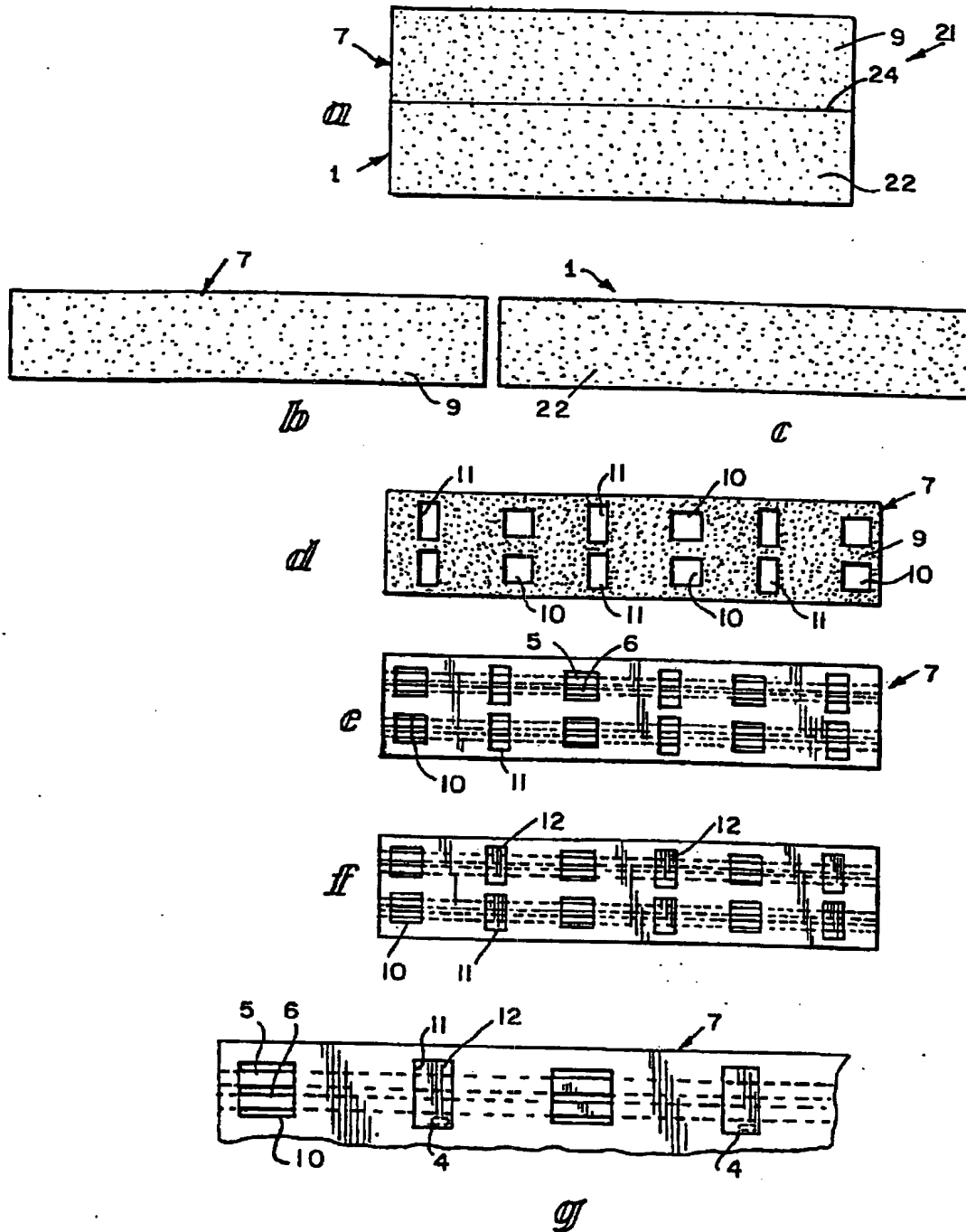
【図1】



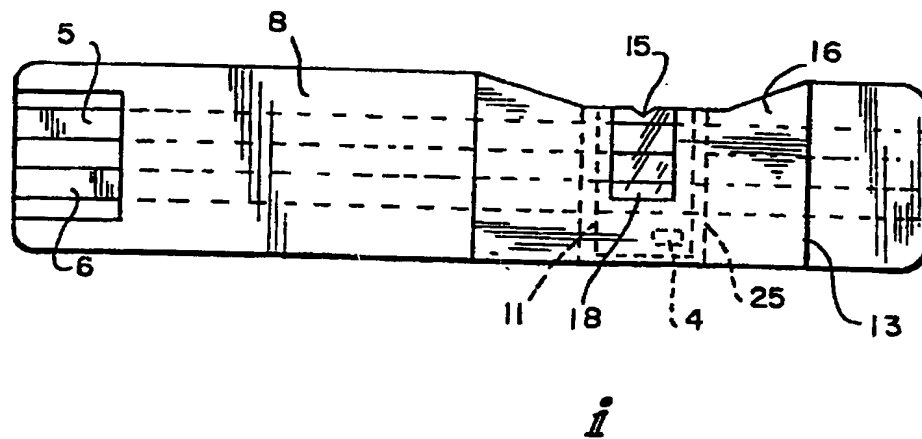
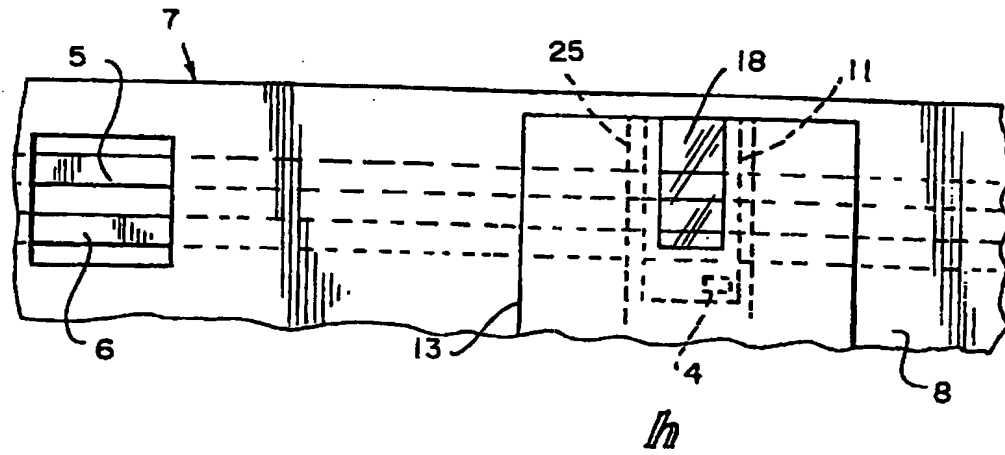
【図2】



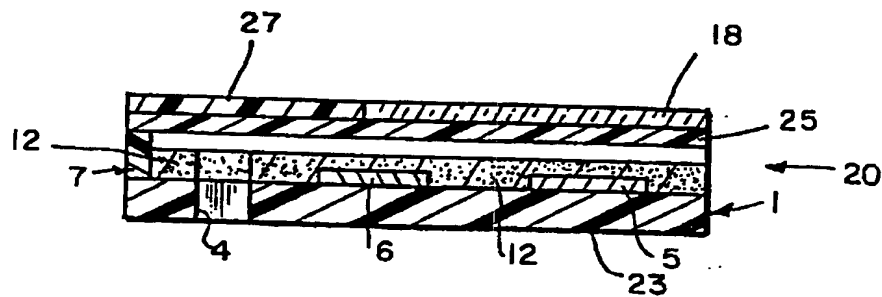
【図3 a - g】



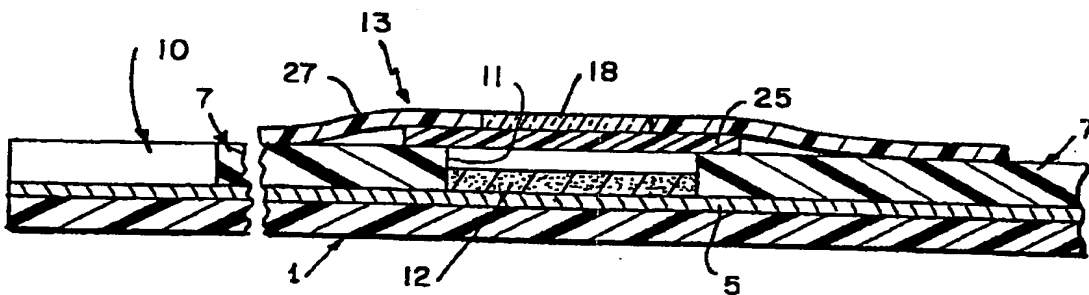
【図3h・i】



【図4】

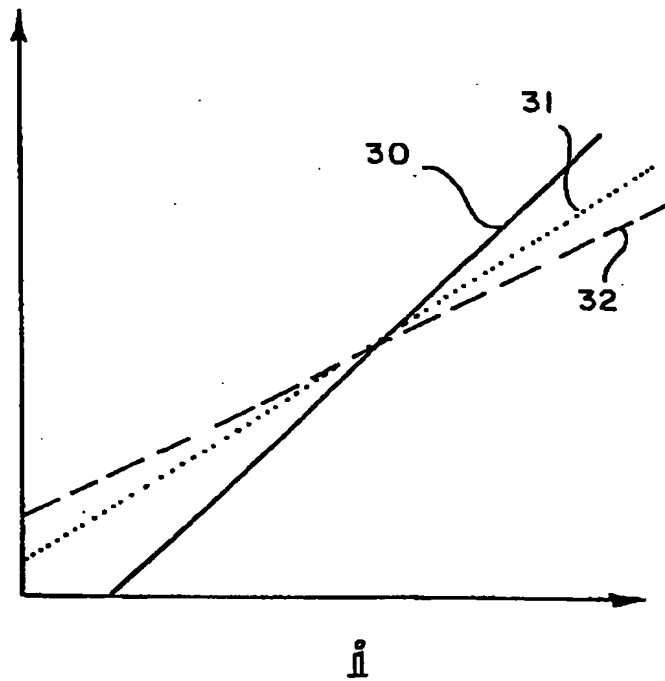


【図5】



【図6】

(分析物)



【手続補正書】

【提出日】平成12年6月7日(2000. 6. 7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 サンプル供給口を触覚により識別するための縁部に沿った凹みを備えた検査ストリップであって、

第1および第2面と、縁部に沿った凹みと、空気孔とを備えた第1絶縁基板；
前記第1絶縁基板の第1面に固定された少なくとも2つの導電性軌道；

第1および第2面と、縁部に沿った凹みと、第1および第2開口部とを備えた第2絶縁基板であって、前記第2面は、前記導電性軌道と前記第1絶縁基板の前記第1面に固定され、前記第1開口部は、前記導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電氣的に接続するために露出させ、前記第2開口部は、前記縁部に沿って配置され且つ前記導電性軌道の異なる部分と前記空気孔を露出させるものである前記第2絶縁基板；

前記第2開口部により露出された前記導電性軌道の少なくとも1部分を被う検査試薬；ならびに

第1および第2面と、縁部に沿った凹みとを備えた蓋部であって、前記蓋部の第2面は、前記第2絶縁基板の第1面に固定され、前記蓋部の第2面と前記第1絶縁基板の面が、第2絶縁基板の前記縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対向する壁部を形成するように配置されている前記蓋部と、を含んでなり、前記第2絶縁基板の第2開口部ならびに前記第1絶縁基板、前記第2絶縁基板および蓋部の凹みが位置合わせされていることにより前記サンプル供給口を触覚により識別することができる、上記検査ストリップ。

【請求項2】 第1および第2面と、縁部に沿った切欠きと、空気孔とを備えた第1絶縁基板；

前記第1絶縁基板の第1面に固定された少なくとも2つの導電性軌道；

第1および第2面と第1および第2開口部とを備えた第2絶縁基板であって、前記第2面は、前記導電性軌道と前記第1絶縁基板の第1面に固定され、前記第1開口部は、前記導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電氣的に接続するために露出させ、前記第2開口部は、前記第2絶縁基板の縁部に沿って配置され且つ前記導電性軌道の異なる部分、前記第1絶縁基板の切欠き、および前記空気孔を露出させるものである前記第2絶縁基板；

前記第2開口部により露出された前記導電性軌道の少なくとも1部分を被う検査試薬；ならびに

第1および第2面と、縁部に沿った切欠きとを備えた蓋部であって、前記蓋部の前記第2面は、前記第2絶縁基板の第1面に固定され、1) 前記蓋部の第2面と前記第1絶縁基板の第1面が、第2絶縁基板の前記縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対向する壁部を形成し且つ2) 前記蓋部の切欠きが前記第1絶縁基板の切欠きに重なるように配置されている蓋部と、を含んでなり、

前記蓋部の切欠きと前記第1絶縁基板の切欠きにより、液体水性サンプルが前記サンプル供給口に接触した場合に前記毛細管状室に有意に逡巡することなく流入することを特徴とする検査ストリップ。

【請求項3】 第1および第2面と空気孔とを備えた第1絶縁基板；

前記第1絶縁基板の第1面に固定された少なくとも2つの導電性軌道；

第1および第2面と第1および第2開口部とを備えた第2絶縁基板であって、前記第2面は、前記導電性軌道と前記第1絶縁軌道の第1面に固定され、前記第1開口部は、前記導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電氣的に接続するために露出させ、前記第2開口部は、前記第2絶縁基板の縁部に沿って配置され且つ導電性軌道の異なる部分と前記空気孔を露出させるものである前記第2絶縁基板；

前記第2開口部により露出された前記導電性軌道の少なくとも1部分を被う検査試薬；ならびに

第1および第2面と固体の透明または半透明窓部とを備えた蓋部であって、を含んでなり、前記蓋部の第2面は、前記第2絶縁基板の第1面に固定され、前記

第2絶縁基板の第2開口部と重なり且つ前記蓋部の第2面と前記第1絶縁基板の第1面が前記第2絶縁基板の前記縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対向する壁部を形成するように配置されており、前記透明または半透明窓部は、前記窓部が前記サンプル供給口からはみ出し且つ前記導電性軌道の1つの幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10%に重なるように寸法取りされ、配置されている前記蓋部と、を含んでなることを特徴とする検査ストリップ。

【請求項4】 検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物と、を含んでなり、

試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解又は再懸濁され得るものであることを特徴とする検査ストリップ用の試薬。

【請求項5】 前記第1絶縁基板の凹みに沿った第1切欠きと、前記蓋部の凹みに沿った切欠きとを含み、前記第1および第2切欠きは互いに重なるように配置されている請求項1に記載の検査ストリップ。

【請求項6】 前記蓋部に固体の透明または半透明窓部が備えられ、前記窓部は、該窓部が前記第1絶縁基板の凹みに最も近い導電性軌道の幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10%に重なるように寸法取りされ、配置されている請求項1に記載の検査ストリップ。

【請求項7】 前記蓋部に固体の透明または半透明窓部が備えられ、前記窓部は、該窓部が前記第1絶縁基板の凹みに最も近い導電性軌道の幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10%に重なるように寸法取りされ、配置されている請求項5に記載の検査ストリップ。

【請求項8】 前記検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物と、を含み、

前記検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられ

ると再溶解または再懸濁され得るものであることを特徴とする請求項1に記載の検査ストリップ。

【請求項9】 前記検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物と、を含み、

前記検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得るものであることを特徴とする請求項5に記載の検査ストリップ。

【請求項10】 前記検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物と、を含み、

前記検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得るものであることを特徴とする請求項6に記載の検査ストリップ。

【請求項11】 前記検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物と、を含み、

前記検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得るものであることを特徴とする請求項7に記載の検査ストリップ。

【請求項12】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項1に記載の検査ストリップ。

【請求項13】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請

求項5に記載の検査ストリップ。

【請求項14】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項6に記載の検査ストリップ。

【請求項15】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項7に記載の検査ストリップ。

【請求項16】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項8に記載の検査ストリップ。

【請求項17】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項9に記載の検査ストリップ。

【請求項18】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項10に記載の検査ストリップ。

【請求項19】 前記蓋部の第2面に親水性コーティングが含まれている請求項11に記載の検査ストリップ。

【請求項20】 前記検査試薬は、前記検査に適した反応成分と、平均分子量が300キログルトンの酸化ポリエチレンを約0.2重量%～約2重量%含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物とを含む請求項7に記載の検査ストリップ。

【請求項21】 前記酸化ポリエチレンが約0.71重量%である請求項20に記載の検査ストリップ。

【請求項22】 検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キログルトン～約900キログルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量%～約17.5重量%を含み、

前記試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁することを特徴とする検査ストリップ用の試薬。

【請求項23】 前記検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キログルトン～約900キログルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量%～約17.5重量%を含み、

前記試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する請求項1に記載の検査ストリップ。

【請求項24】 前記検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、

平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量%～約17.5重量%を含み、

前記試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する請求項5に記載の検査ストリップ。

【請求項25】 前記検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量%～約17.5重量%を含み、

前記試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する請求項6に記載の検査ストリップ。

【請求項26】 前記検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量%～約17.5重量%を含み、

前記試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する請求項7に記載の検査ストリップ。

【請求項27】 前記酸化ポリエチレンの平均分子量が300キロダルトンである請求項26に記載の検査ストリップ。

【請求項28】 前記試薬中の酸化ポリエチレンの量が約6.2重量%である請求項27に記載の検査ストリップ。

【請求項29】 コロナ処理により表面の親水性を選択的に増大させる方法であって、

毎秒1センチメートル当たり約20～約90ワットのワット密度でコロナアークを前記表面に印加する工程と、

コロナ処理の作用を取り消すのが望ましい領域に水の薄膜を選択的に付加する工程と、

乾燥により水を取り除く工程を含むことを特徴とする前記方法。

【請求項30】 前記水の薄膜が、約1.5ミクロン～3.0ミクロンの厚さで付加される請求項29に記載の方法。

【請求項31】 前記水が脱イオン水である請求項30に記載の方法。

【請求項32】 前記コロナアークが、表面から約0.040インチの距離で印

加される請求項31に記載の方法。

【請求項33】 サンプル供給口を触覚により識別するための縁部に沿った凹みを備えた検査ストリップであって、

第1および第2面と、縁部に沿った凹みとを備えた第1絶縁基板；

前記第1絶縁基板の第1面に固定された少なくとも2つの導電性軌道；

第1および第2面と、縁部に沿った凹みと、開口部とを備えた第2絶縁基板であって、前記第2面は、前記導電性軌道と前記第1絶縁基板の前記第1面に固定され、前記第2絶縁基板は、前記導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電氣的に接続するために露出させるように配置され、前記開口部は、前記縁部に沿って配置され且つ前記導電性軌道の異なる部分を露出させるものである前記第2絶縁基板；

前記開口部により露出された前記導電性軌道の少なくとも1部分を被う検査試薬；

第1および第2面と、縁部に沿った凹みとを備えた蓋部であって、前記蓋部の第2面は、前記第2絶縁基板の第1面に固定され、前記開口部と重なり且つ前記蓋部の第2面と前記第1絶縁基板の第1面が、第2絶縁基板の前記縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対向する壁部を形成するように配置されている前記蓋部；ならびに

前記毛細管状充填室と通じている空気孔と、を含んでなり、

s 前記第2絶縁基板の開口部ならびに前記第1絶縁基板、前記第2絶縁基板および蓋部の凹みが位置合わせされていることにより前記サンプル供給口を触覚により認識することができる、上記検査ストリップ。

【請求項34】 第1および第2面と、縁部に沿った切欠きとを備えた第1絶縁基板；

前記第1絶縁基板の第1面に固定された少なくとも2つの導電性軌道；

第1および第2面と開口部とを備えた第2絶縁基板であって、前記第2面は、前記導電性軌道と前記第1絶縁基板の第1面に固定され、前記第2絶縁基板は、前記導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電氣的に接続するために露出させるように配置され、前記開口部は、前記第2絶縁基板の縁部に沿

って配置され且つ前記導電性軌道の異なる部分を露出させ且つ前記第1絶縁基板における切欠きと重なるものである前記第2絶縁基板；

前記開口部により露出された前記導電性軌道の少なくとも1部分を被う検査試薬；

第1および第2面と、縁部に沿った切欠きとを備えた蓋部であって、前記蓋部の第2面は、前記第2絶縁基板の第1面に固定され、1)前記蓋部の第2面と前記第1絶縁基板の第1面が、第2絶縁基板の前記縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対向する壁部を形成し且つ2)前記蓋部の切欠きが前記第1絶縁基板の切欠きに重なるように配置されている前記蓋部；ならびに

前記毛細管状充填室と通じている空気孔と、を含んでなり、

前記蓋部の切欠きと前記第1絶縁基板の切欠きにより、液体水性サンプルが前記サンプル供給口に接触した場合に前記毛細管状室に有意に逡巡することなく流入することを特徴とする検査ストリップ。

【請求項35】 第1および第2面を備えた第1絶縁基板；

前記第1絶縁基板の第1面に固定された少なくとも2つの導電性軌道；

第1および第2面と開口部とを備えた第2絶縁基板であって、前記第2面は、前記導電性軌道と前記第1絶縁基板の第1面に固定され、前記第2絶縁基板は、前記導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電氣的に接続するために露出させるように配置され、前記開口部は前記第2絶縁基板の縁部に沿って配置され且つ導電性軌道の異なる部分を露出させるものである前記第2絶縁基板；

前記開口部により露出された前記導電性軌道の少なくとも1部分を被う検査試薬；

第1および第2面と固体の透明または半透明窓部とを備えた蓋部であって、前記蓋部の第2面は、前記第2絶縁基板の第1面に固定され、前記蓋部の第2面が第2絶縁基板の開口部と重なり且つ前記蓋部の第2面と前記第1絶縁基板の第1面が前記第2絶縁基板の前記縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対向する壁部を形成するように配置されており、前記透明または半透明窓部は、前記窓部が前記サンプル供給口からはみ出し且つ前記導電性軌道の1つの幅全体と

他の導電性軌道の幅の少なくとも約10%に重なるように寸法取りされ、配置されている前記蓋部；ならびに

前記毛細管状充填室に通じている空気孔を含んでなる、検査ストリップ。

【請求項36】 前記第1絶縁基板の凹みに沿った第1の切欠きと、前記蓋部の凹みに沿った切欠きとをさらに含み、その第1の切欠きと第2の切欠きの両方が互いに重なるように配置されている、請求項33に記載の検査ストリップ。

【請求項37】 前記蓋部に固体の透明または半透明窓部が備えられており、前記窓部は、該窓部が前記第1絶縁基板の凹みに最も近い導電性軌道の幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10%に重なるように寸法取りされ、配置されている、請求項33に記載の検査ストリップ。

【請求項38】 前記蓋部に固体の透明または半透明窓部が備えられており、前記窓部は、該窓部が前記第1絶縁基板の凹みに最も近い導電性軌道の幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10%に重なるように寸法取りされ、配置されている、請求項36に記載の検査ストリップ。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US98/25554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : G01N 33/48 US CL : 422/58 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 422/58,61,82.01,82.02,76 ; 436/63,149,150,151 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched none Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) none		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 5,437,999 A (DIEBOLD et al) 01 August 1995, see the abstract and columns 4-5	1-3, 5-7 8-21 and 28-32
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 FEBRUARY 1999		Date of mailing of the international search report 16 FEB 1999
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer LYLE A. ALEXANDER <i>[Signature]</i> Telephone No. (703) 308-0651

フロントページの続き

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

(72) 発明者 サリッジ, ニジェル, エイ.

アメリカ合衆国 46240 インディアナ州,
インディアナポリス, イースト 90ティー
エイチ ストリート 1248

(72) 発明者 マックミン, ダニエル, アール.

アメリカ合衆国 30075 ジョージア州,
オズウェル, バーリントン オークス プ
レイス 1005

(72) 発明者 ディボルト, エリック, アール.

アメリカ合衆国 46038 インディアナ州,
フィッシャーズ, エンスレイ ドライブ
12580

(72) 発明者 ボデンスティナー, リチャード, ジェイ.

アメリカ合衆国 06473 コネチカット州,
ノース ヘブン, リバー ロード 25

(72) 発明者 デルク, アール, デール

アメリカ合衆国 47304 インディアナ州,
マンシー, サウス スtockポート ドラ
イブ 1605

(72) 発明者 バーク, デビット, ダブリュ.

アメリカ合衆国 46032 インディアナ州,
カーメル, マディソン コート 1931

(72) 発明者 ホ, ジアソン, ジェイソン

アメリカ合衆国 46033 インディアナ州,
カーメル, アイビー ヒル ドライブ
5275

(72) 発明者 アール, ロバート, キッチェル

アメリカ合衆国 46033 インディアナ州,
カーメル, スプリング バイオレット プ
レイス 12598

(72) 発明者 ヒールド, ブライアン, エイ.
アメリカ合衆国 46038 インディアナ州,
フッシャーズ, シーグレイブ ドライブ
10337

Fターム(参考) 2G045 AA13 AA16 AA25 BB49 BB60
CA25 CB03 DA31 FB05 FB15
GC20 HA09 HA13 HA14 JA01
JA02

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.